Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Direktor: Professor Dr. H. Roemer

Fortlaufende cytologische Untersuchungen von Vaginalepithelien bei behandelten Collum-Carcinom-Kranken im Hinblick auf die Prognose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
HANS-HERMANN GEYWITZ
aus Stuttgart

1962

7383

Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Direktor: Professor Dr. H. Roemer

Fortlaufende cytologische Untersuchungen von Vaginalepithelien bei behandelten Collum-Carcinom-Kranken im Hinblick auf die Prognose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
HANS-HERMANN GEYWITZ
aus Stuttgart

1962

Dekan: Professor Dr. K. Brecht
Referent: Professor Dr. H. -J. Spechter
Korreferent: Professor Dr. H. Roemer

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

INHALTSÜBERSICHT

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Darstellung der bereits angegebenen Methoden	2
	A. Verschwinden der Tumorzellen	2
	B. Wiederauftreten von Tumorzellen	2
	C. Strahlenveränderungen	2
	D. Hormonelle Veränderungen	4
III.	Methodik	12
IV.	Ergebnisse	14
	1. Abstriche von Frauen, die bei der Behandlung noch regelmäßig menstruierten.	14
	2. Abstriche von Frauen, bei denen die letzte Blutung zu Beginn der Therapie bis zu 5 Jahre zurücklag.	20
	3. Abstriche von Frauen, die sich bereits 6 - 10 Jahre in der Menopause befanden.	24
	4. Abstriche von Frauen, die bei Beginn der Behandlung bereits 10 und mehr Jahre in der Menopause waren.	27
	5. Oestrogenbildung in malignen Gewebe	31
V.	Diskussion	34
VI.	Zusammenfassung	37
VII.	Literaturverzeichnis	38

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549607_0049

I. Einleitung

Wenngleich die genaue Diagnose eines bösartigen Tumors nur durch die histologische Untersuchung gewährleistet werden kann, so hat sich dennoch die Beurteilung einzelner Zellen bei der Früherfassung einen festen Platz gesichert. Dies gilt insbesondere für die Exfoliativ - Zytologie der Vagina bei maligenen Geschwülsten der Scheide, der Portio und des Collum.

Auch hat man versucht die Strahlenempfindlichkeit der Collum-Carcinome bereits vor oder während der Therapie durch cytologische Untersuchungen zu diagnostizieren. Verschiedene Wege wurden zur Klärung des letztgenannten Problems gegangen, die im Folgenden beschrieben werden sollen.

II. Darstellung der bereits angegebenen Methoden

In den letzten Jahren wurde versucht, die Vaginalcytologie behandelter Krebspatienten als Ersatz histologischer Kriterien (GRÜNBERGER 21, CUSMANO 14) zur Erfolgsbeurteilung und zur Prognosestellung heranzuziehen. Folgende Kriterien im Smear fanden für die Beurteilung Beachtung:

A) Verschwinden der Tumorzellen nach der Therapie als Kriterium der Strahlenempfindlichkeit.

Die Zeitspanne zwischen der Erstbestrahlung und dem Verschwinden der Tumorzellen aus dem Ausstrich läßt sich nach den Beobachtungen von BESSERER und SMOLKA (5) nicht als Kriterium verwenden.

B) Wiederauftreten von Tumorzellen im Vaginalmear nach abgeschlossener Behandlung:

STÜPER (52) hat 549 Frauen 3 Monate bis zu mehreren Jahren nach der Radium-Röntgenbestrahlung wegen eines Collum- oder eines Scheidencarcinoms nachuntersucht. 61 Frauen erkrankten klinisch an einem Recidiv. Schon lange vor der klinischen Manifestation eines lokalen Recidivs traten im Smear typische Veränderungen auf, wobei die Treffsicherheit mit 91,4 % angegeben wurde. Der Verfasser weist darauf hin, daß die Erfassung parametraner Recidive nur bei Ausnahmen (Parametrium Scheidenfistel, Punktion) möglich ist. Diese Beurteilungsmöglichkeit wurde auch von COHN (12) erfolgreich angewandt.

C) Strahlenveränderungen an den gesunden Vaginalepithelzellen und an den Tumorzellen:

1. GRAHAM R.M. und J.B. GRAHAM (20) bestimmten unter der Behandlung und kurz nach der Behandlung das prozentuale Verhältnis der strahlenveränderten Zellen zu den unveränderten im vaginalen Ausstrichbild. Die Tumorzellen wurden nicht besonders berücksichtigt.

Die hauptsächlichsten Strahlenveränderungen waren:

a) Vacuolisierung des Cytoplasmas
b) Zellvergrösserung
c) Kernveränderungen wie Chromatinverklumpungen oder Aufhellungen
d) Vermehrung der Kernzahl

Sie beobachteten ein Krankengut von 142 Frauen mit Collumcarcinomen aller Stadien 5 Jahre lang.
Bei einer Strahlenveränderung von 75 % war die Strahlensensibilität gut; die 5 Jahresheilung wurde in diesem Falle mit 58 % - 71 % der Fälle angegeben. Waren die Strahlenveränderungen unter 60 %, dann betrug die Überlebensrate nur 3 - 14 %. KJELLGREN (25) und SHIER (45) kamen zu ähnlichen Ergebnissen, letztere jedoch mit der Einschränkung, daß die Beurteilung bei der alleinigen Radiumtherapie zwecklos sei; sondern nur bei Radium-Röntgentherapie einen Sinn hat. Bei guter Strahlenempfindlichkeit betrug die 3 Jahresheilung 59 %, bei schlechter 17 %.
Am Tage der ersten Radiumeinlage entnahm COHN (13) einen Abstrich, die folgenden dann im Abstand von 8 Tagen. Waren 65 % der Zellen verändert, dann sprach sie von guter Ansprechbarkeit.
Von 32 Patienten blieben dann 27 ohne Recidiv. Bei schlechter Ansprechbarkeit sind von 18 Frauen 16 gestorben oder leiden an einem Recidiv.
2. ANGEL und WITTIG (2) unterscheiden differenzierte Zelltypen mit fast normalem Zellbild und undifferenzierte Zelltypen mit unreifen, atypischen Basalzellen, gestörter Kern-Plasmarelation sowie Hyperchromasie der Kerne. Für das erstere wurde eine schlechte, für das letztere eine gute Prognose angegeben.
3. GRAHAM und GOLDIE (19) zogen eine direkte Zellmessung zur Beurteilung der Heilungsaussichten heran. Sie fanden einen direkten Zusammenahng zwischen Zellvergrösserung während der Bestrahlung und den Heilungsaussichten. Es wurde dabei die Größte von 100 Zellen gemessen. Sie beobachteten dann 100 Patienten 5 Jahre lang.

Durchmesser	112 µ	5 Jahresheilung	17 %
"	128–160 µ	"	38 %
"	176 µ	"	59 %

Bei der alleinigen Radiumbehandlung trat das Maximum der Größenzunahme am 14.Tage; bei nur fraktionierter Röntgenbehandlung am 24.Tage auf. Nach 48 Tagen waren die Veränderungen wieder verschwunden.

4. BESSERER und SMOLKA (5) prüften die Untersuchungen von GRAHAM (20) nach. Sie beobachteten dieselben Strahlenveränderungen, ohne jedoch dadurch einen Anhalt für die Heilung zu erhalten. Des weiteren halten die Verfasser die Beurteilung von Strahlenveränderungen an Tumorzellen für sehr schwierig. Im Smear läßt sich nicht eindeutig feststellen ob solche Veränderungen wirklich radiogen sind.
BERGER und BREITNER (4), MOHR (30), PICKA (37), BERGER (3) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Sie lehnten daher die Methode ab.

D) Hormonelle Veränderungen, besonders der Oestrogeneffekt im Vaginalausstrich nach der Carcinomtherapie als ein Kriterium für eine Prognosestellung:

Die Ovarialfunktion sistiert mit dem Eintritt der Menopause nicht schlagartig. Zunächst läuft das Wechselspiel der Hormone nicht mehr physiologisch ab (LANGREDER und ZIMMERER 26). Zu Beginn der Menopause treten deshalb selten atrophische Bilder auf.
Papanicolaou erwähnte bereits 2 Abstrichbilder nach der Menopause,

1. den "atrophischen menopausal typ" aus Basal-Para-Basalzellen bestehend.
2. den "crowded menopausal typ" vorwiegend Intermediärzellen.

Für den letzten Typ hält WIED (53) die Bezeichnung "Androgener Proliferationstyp" für angebracht, da sich dieser Typ aus dem atrophischen nach Gaben von Androgenen entwickeln kann.

BOSCHMANN (7) und PUNDEL (41, 39, 42) beschrieben gleichfalls atrophische Ausstrichbilder, die sich durch Androgengaben in den "Androgenen Proliferationstyp" umgewandelt haben. Dieser androgene Typ wurde von PUNDEL auch in der Menopause gefunden. Er beobachtete aber gleichzeitig Mischbilder wie z.B. oestrogen-androgen, progesteron-androgen. Das Vaginalepithel ist in diesen Fällen ein Spiegelbild anner Sexualhormone.
STOLL (49) erwähnte:

1. Atrophischer Typ.
2. Mittlere Proliferation ohne Pyknosen (androgener Typ)
3. Hoher Proliferationstyp mit Pyknosen und Acidophilie. In dieser Gruppe befindet sich auch der Mischtyp, der neben 20 - 50 % Pyknosen noch Zellen aller Schichten enthält.
4. Mangeltyp.

BOURG (8) unterscheidet ein beginnendes, mittleres und hohes Stadium der Menopause. Papanicolaou fand in der beginnenden Menopause sogar einen "postmenopausal cycle" am Vaginalepithel (30). Bei der cytologischen Untersuchung von 60 Frauen, die sich bereits 1/2 - 2 Jahre in der Menopause befanden, stellte NYKLICEK (35) noch bei 45 % ein normales oestrogenes Bild fest. Unter 50 Frauen, bei denen die letzte Blutung bereits 2 - 5 Jahre zurücklag, fand er in 30 %, sowie bei weiteren 50 Frauen mit einer Dauer der Menopause von 5 - 10 Jahren noch in 8 % eine normale Oestrogenwirkung. Selbst unter 50 Frauen, die bereits 10 - 20 Jahre nach der Menopause waren, fand er noch in 3,3 % einen deutlichen Oestrogeneffekt.

Auch MONTALVO (31) bestätigte dies. Als Beispiel führte er eine 83jährige Frau an, die sich bereits 32 Jahre in der Menopause befand, keinen palpablen Ovarialtumor aufwies, aber noch 20 % Pyknosen im Vaginalsmear zeigte.
JUKOS (24) stellte in den ersten beiden Jahren der Menopause gleichfalls noch einen starken Oestrogeneffekt fest.
SORA (47) fand bei gesunden Patienten nach dem 65.Lebensjahr nur in 40 % eine Atrophie, in 3,3 % sogar eine starke Oestrogenwirkung.

ALBROUX-FERNET-MAZABRANT-ROBERT (1) stellten in 70 % der Fälle einige Zeit nach der letzten Blutung noch eine oestrogene Wirkung im Vaginalausstrich fest. Bei denselben Patienten waren nach 2 - 3 Jahren keine Pyknosen mehr vorhanden.
STOLL und LEDERMAIR (51) fanden unter 261 Frauen, bei denen histologisch ein atrophisches Endometrium dominierte, vaginalcytologisch noch bei 34 Frauen eine hohe Proliferation und bei 27 Frauen noch eine mittlere Proliferation. Sie kamen wie LIMBURG (27), WINTER und POTS (56) sowie WIED (30) zu der Feststellung, daß auf Grund eines niederen Schwellenwertes des Vaginalepithels für Geschlechtshormone die Abstriche noch Hormonwirkung zeigten, wenn das Endometrium bereits atrophisch war. Somit kann das Vaginalepithel als ein feinerer Indikator für Sexualhormone angesehen werden.

Alle diese Untersuchungen wurden an Frauen durchgeführt, die sich in der physiologischen Menopause befanden.
Bei ovarektomierten Frauen, ohne Carcinomerkrankung, stellten ELSNER und RISCHER (15) noch 3 Jahre nach der Operation eine deutliche oestrogene Wirkung fest. BOURG (8) beschrieb dagegen, daß die Atrophie bei operativer Kastration schon nach wenigen Wochen einsetzte.
MUTTI (32) untersuchte mit Hilfe des Vaginalabstrichs die Oestrogenaktivität bei 36 Frauen, die mit Radium menolysiert wurden. Erst 3 Jahre nach dem Eingriff zeigten sich atrophische Ausstrichsbilder.
BOURG (8) fand nach Radiumapplikation ein stufenweises Nachlassen der Ovarialfunktion, jedoch rascher ablaufend, als bei der natürlichen Menopause. ALBROUX-FERNET-MAZABRANT und ROBERT (1) wiesen bei allen Fällen schon 1 - 2 Monate nach der Radiummenolyse ein atrophisches Zellbild nach, das aber nach Jahren wieder einen Oestrogeneffekt aufwies.
WINTER und POTS (56) berichteten von 47 Frauen nach dem 45. Lebensjahr, die wegen uterus myomatosus mit Röntgenstrahlen kastriert wurden. Sie ermittelten einen fast gleichmäßigen Abfall der hormonellen Stimulierung und glaubten im Gegen-

satz zu anderen Autoren, daß zuerst die wachsenden jungen und dann erst die reifen Follikel durch Röntgenstrahlen geschädigt würden. PEREGO (36) berichtete über 11 Patienten mit uterus myomatosus, Metropathie oder Mammacarcinom, bei denen man im Vaginalmear die langsam nachlassende Oestrogenaktivität und somit die Wirkung der Röntgenkastration ablesen konnte.

ELSNER und TISCHER (15) beobachteten unter 30 Patienten 1/2 Jahr nach der kombinierten Radium-Röntgenbestrahlung noch bei 9 eine deutliche Oestrogenwirkung im Smear.
Diese Beobachtung über die hormonellen Veränderungen im Vaginalmear wurden bei Patienten mit sehr unterschiedlichen Erkrankungen (Carcinom, hormonelle Störungen etc.) gemacht. Es erhebt sich jetzt die Frage, ob die hormonellen Veränderungen nach der Bestrahlung von der Art der ursprünglichen Erkrankung abhängig sind.
HUBER und BESSERER (22) stellten unter 77 Patienten mit gutartigen Proliferationen am Genitale ohne Hormontherapie 61mal eine deutliche Oestrogenwirkung im Ausstrich fest, obgleich die letzte Blutung bereits 2 Jahre oder noch länger zurücklag. WASCHKE (61) fand unter 63 Frauen mit gutartigen Neubildungen am Genitale 9mal einen deutlich erhöhten Oestrogeneffekt. 6 von diesen Frauen befanden sich bereits seit über 10 Jahren in der Menopause.
STOLL (49) ermittelte hingegen unter 80 Frauen (über 2 Jahre in der Menopause) mit gutartigen Neubildungen am Genitale nur bei 23 Frauen = 29 % (HUBER 69 %) einen Oestrogeneffekt im Vaginalausstrich.
Nach WACHTEL (57, 58, 59) zeigte sich dagegen wiederum eine Erhöhung der oestrogenen Reaktion, wenn eine gutartige Proliferation am Endometrium in der Menopause bestand.

Es ist bekannt, daß zwischen gut- und bösartig proliferierenden Erkrankungen des weiblichen Genitale Zusammenhänge bestehen können. WALZ (60) wies auf Carcinomentwicklung im Uterus durch Hyperfollikulinisierung hin, betonte aber gleichzeitig, daß nach Butenandt das Follikelhormon allein nicht

carcinogen sei, sondern es müßten noch andere Faktoren dazukommen. LIMBURG (27) erwähnte, daß bei NOVAK 25 %, bei Husslein 40 % der Fälle mit Corpuscarcinom gleichzeitig eine Schleimhauthyperplasie bestand. HUBER und BESSERER (22) beobachteten unter 52 Frauen, deren Menopause bereits 2 - 10 Jahre zurücklag und die an einem "Systemcarcinom" erkrankt waren, nur bei 5 keine Oestrogenwirkung. Alle anderen zeigten einen mittleren bis guten Oestrogeneffekt. Sie kamen zu der Feststellung, daß beim Fehlen oestrogener Zeichen im Vaginalausstrich ein systemzugehöriges Genitalcarcinom auszuschließen sei. WASCHKE (61) stellte bei 6 von 13 Corpus-Carcinompatienten (4 davon über 10 Jahre in der Menopause) einen deutlichen oestrogenen Effekt fest. LIMBURG (27) stimmte damit überein, betonte aber, daß dieser Oestrogeneffekt nur bei Corpuscarcinomen, nicht bei Collumcarcinomen zu finden wäre.
STOLL (49) hat unter 46 Frauen mit einem Systemcarcinom, die letzte Periode lag bereits mehrere Jahre zurück, nur 7 Frauen = 15 % (Huber 90 %) mit einer oestrogenen Wirkung beschrieben. Gleichzeitig berichtete er von 124 gesunden Frauen in der Menopause, unter denen 46 Fälle = 37 % eine oestrogene Wirkung im Ausstrich aufwiesen. Dies war sogar ein höherer Prozentsatz, als bei den von ihm berichteten Carcinomen.
WIED (54) fand bei 7 von 20 Frauen mit Adenocarcinom des corpus uteri, die letzte Blutung lag bereits über 10 Jahre zurück, einen "atrophik menopausal typ", bei 10 einen "crowdet menopausal typ" und nur bei einer Frau einen oestrogenen Ausstrich (=5 %). Bei 2 Patienten konnte wegen einer starken Entzündung keine Hormondiagnose durchgeführt werden. WIED (55) berichtete über 300 gesunde Frauen in der Menopause, von denen 15 % eine oestrogene Proliferation zeigten. Er Betonte deshalb ausdrücklich, daß auf Grund seiner Untersuchungen Patienten mit Corpuscarcinom keine stärkere Oestrogenwirkung im Vaginalausstrich zeigten, als gesunde Frauen.
WACHTEL (57, 58, 59) fand in 85 bis 90 % ihrer untersuchten

Genitalcarcinome einen hohen V.I. im Vaginalmear. Einen Unterschied zwischen der Lokalisation, der Histologie des Genitaltumors und des Oestrogeneffektes konnte sie nicht feststellen.

Aus der Literatur läßt sich somit sehen, daß sowohl in der physiologischen als auch in der künstlichen Menopause noch längere Zeit nach der letzten Blutung eine hormonelle Aktivität bestehen kann. Die hormonellen Veränderungen nach der künstlichen Ausschaltung der Eierstöcke sind aber bei den einzelnen Frauen sehr unterschiedlich. Es erhebt sich deshalb die Frage, ob man aus den Veränderungen ein Schluß auf den Erfolg der Therapie ziehen kann.

1.) LUI (28) hat bei 154 Frauen mit Genitalkrebs vor und nach der Radikaloperation die Oestrogenwirkung am Scheidenabstrich beobachtet. 60 % zeigten einen wesentlichen Zuwachs der tieferen Zellschichten nach der Operation, 27 % wiesen kaum eine Änderung auf, bei 13 % trat sogar ein Anstieg der Pyknosen auf. Sie verfolgte einmal 58 Patienten, die 5 Jahre Recidiv frei geblieben waren, und zum anderen 39 Patienten, die an einem Recidiv leiden oder verstorben sind. Lagen vor der Operation die Basalzellen unter 50 %, dann war die Prognose gut (Überlebensrate 64 %), waren mehr als 50 % vorhanden, dann sprach sie von einer schlechten Prognose. 6 Frauen mit über 60 % Basalzellen verstarben. Patienten, die nach der Operation einen Zuwachs der Basalzellen um 20 % aufwiesen, hatten eine Überlebensrate von 80 %, bei Frauen ohne Zuwachs der Basalzellen im Ausstrich betrug die Überlebensrate nur 45 %. Bei 5 Frauen zeigte sich vor dem klinischen Erscheinen eines Recidivs ein Anstieg der Pyknosen im Vaginalausstrichbild.
KJELLGREN (25) konnte nachweisen, daß Patienten mit günstiger Radiosensibilität eine niedere oestrogen Aktivität aufwiesen, so daß sich die hohe Proliferation des Vaginalepithels im Laufe der Behandlung rasch verminderte.

2.) WACHTEL (57, 58, 59) bestimmte die Oestrogenaktivität mittels des Verhornungsindex (V.I.) nicht durch die An-

färbbarkeit. (Der V.I. ist ein genauerer Indikator als der Acidophilieindex). Sie zählte unter Vernachlässigung der Basalzellen 200 aufeinanderfolgende Plattenepithelzellen aus. So kann bei vermehrter Abschilferung von Basalzellen (z.B. beim Bestehen einer Kolpitis) kein verzerrter Eindruck entstehen.
Patienten, die bis zum Beginn der Behandlung noch regelmäßig menstruierten, können erst nach 3 Monaten prognostisch beurteilt werden, da das Ovarialgewebe seine Funktion erst nach einiger Zeit einstellt und zum Beginn fälschlicherweise noch ein hoher V.I. auftreten kann.
Die Verfasserin fand den V.I. bei Patienten mit einem Genitalcarcinom erhöht und kam dadurch zu der Theorie, daß im malignen Gewebe oestrogene Substanzen gebildet werden. Der Verhornungsindex nach der Behandlung müßte demzufolge Aufschluß darüber geben, ob durch die Behandlung das Malignom völlig zerstört worden ist. Der V.I. müßte dann unter 10 % sinken. Wachtel untersuchte 165 Frauen, im Alter zwischen 24 und 80 Jahren mit malignen Genitalerkrankungen. Die Behandlung lag teilweise bis zu 10 Jahren zurück und bestand in Radikaloperation oder Bestrahlung bzw. Operation mit Nachbestrahlung. Bei 111 Frauen war der V.I. nach der Behandlung niedrig, wobei sich weder klinisch noch histologisch ein Anhalt für ein Weiterbestehen des Tumors ergab.
Bei 37 Frauen war der Verhornungsindex nach der Behandlung noch hoch; es konnte klinisch und histologisch der Beweis für ein Weiterbestehen erbracht werden.
Bei 8 Frauen war der V.I. hoch, die Beobachtungszeit nach der Therapie war aber noch so kurz, so daß die Prognose nicht festgelegt werden konnte. 8 Frauen zeigten einen niedrigen V.I.; es zeigte sich aber trotzdem ein Recidiv. Bei diesen Frauen war der V.I. allerdings schon zu Beginn der Behandlung, trotz des Bestehens eines Carcinoms niedrig.

Vernachlässigt man die Gruppe von Frauen mit nur kurzer Beobachtungszeit, so könnte man nach Wachtel mit dieser Methode in 94,8 % eine richtige Prognose über den Verlauf stellen.

3.) Dies konnte jedoch von RUFF und SPECHTER (44) nicht bestätigt werden, da Fälle mit 10 Jahresheilung noch einen hohen Oestrogeneffekt aufwiesen. Auch GOMPEL (18) fand beim Auftreten eines klinischen Recidivs keine erhöhte hormonelle Aktivität. WIED (54) verfolgte 32 Frauen bis zu 3 Jahren nach der Therapie eines Corpus Carcinoms. Er stellte fest, daß auch bei Recidiv freien Patienten höhere Epithelproliferationen auftreten können.
Diese angeführte Untersuchung erfolgte bei den einzelnen Patienten einmal in gewissen Abständen nach der Therapie die dabei erhaltenen Smears sind als "Momentanbild" an den Vaginalepithelien zu bezeichnen. Fortlaufende Beobachtungen an den Behandelten wurden unseres Wissens nicht durchgeführt, so daß ein "filmischer Ablauf" bis jetzt nach der Therapie von Collumcarcinomkranken fehlt. Daher sollten die hormonellen Veränderungen im Vaginalabstrich nach der Radium-Röntgentherapie in Abständen von einigen Monaten untersucht und zur nötigen Festlegung der Prognose herangezogen werden.

III. Methodik.

Die Krebsfürsorge erstreckt sich in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen auf alle Frauen mit einem behandelten Genitalcarcinom, wobei durchschnittlich in Abständen von 1/4 bis 1/2 Jahr ambulante Kontrollen erfolgen. Die folgenden Untersuchungen wurden an Frauen mit Collum-Carcinomen durchgeführt. Die Behandlung bestand durchweg in einer kombinierten Radium-Röntgenbestrahlung, deren Herddosis an den Ovarien in jedem Falle wesentlich höher lag, als die Kastrationsdosis. Vor der Therapie wurde ein Abstrich angefertigt, der dann als Ausgangswert diente. Anschließend wurde dann möglichst in Abständen von 3 Monaten die abgestrichenen Vaginalepithelien beurteilt. Naturgemäß kamen nicht alle Frauen regelmäßig zu den Nachuntersuchungen. Ein Teil verzog oder verstarb. Die Zahl der Fälle nahm deshalb im Lauf der Beobachtung ab. Die Abstriche wurden mit einem Holzspatel aus dem seitlichen Scheidengewölbe entnommen, sofort in Äther-Alkohol fixiert und anschließend nach der Methode von Papanicolaou gefärbt. Die Auszählung erfolgte in jedem Abstrich an 100 Zellen mit Unterteilung in 5 Gruppen:

1) Basalzellen
2) Parabasalzellen
3) Intermediärzellen
4) Superficialzellen ohne Pyknosen
5) Superficialzellen mit Pyknosen

Dadurch konnte man den Proliferationsgrad genauer beurteilen, als dieses z.B. durch die Bezeichnung "Atrophie" oder "Oestrogenmangel" möglich ist.

Da eine Kariopyknose von Oberflächenzellen spezifisch für die Oestrogenwirkung sein soll (PUNDEL 29, 41), wurden die Oberflächenzellen mit Pyknosen sehr genau gezählt. In Zweifelsfällen zogen wir zur Erfassung der Pyknosen nach dem Vorschlag von PUNDEL und LICHTFUS (40) die Phasenkontrastmikroskopie heran.

Zur Vermeidung von Fehlern wurden die Zellen aus verschiedenen Teilen des Ausstrichs gezählt. Zellhaufen und Zellklumpen

die durch zu kräftiges Abstreichen entstehen, fanden keine Behrücksichtigung, da sie in Folge möglicher Epithelverletzungen bevorzugt Basalzellen enthalten und das hormonale Bild verzerren. Durch das Wählen verschiedener Blickfelder im Ausstrich wurden auch die Beurteilungsschwierigkeiten bei partieller Zytolyse umgangen. Einige Ausstriche konnten wegen starker Entzündungserscheinungen oder größerer Blutbeimengungen nicht verwertet werden. Lag die Behandlung bereits längere Zeit zurück und wurde nicht kräftig genug abgestrichen, dann waren manchmal keine Zellen zu finden. Bei den folgenden Nachuntersuchungen wurde dann der Abstrich besonders sorgfältig entnommen, damit in der Untersuchungsserie keine größeren Lücken entstanden.

IV. Ergebnisse.

Da naturgemäß die Ovarialfunktion von Frauen, die zur Zeit der Behandlung noch regelmäßig menstruiert waren, im Gegensatz zu solchen, die sich bereits mehr oder weniger lang in der Menopause befanden, sehr unterschiedlich ist, wurden die Fälle in 4 Gruppen unterteilt:

1. Abstriche von Frauen, die bei der Behandlung noch regelmäßig menstruierten.
2. Abstriche von Frauen, bei denen die letzte Blutung zu Beginn der Therapie bis zu 5 Jahre zurücklag.
3. Abstriche von Frauen, die sich bereits 6 - 10 Jahre in der Menopause befanden.
4. Abstriche von Frauen, die bei Beginn der Behandlung bereits 11 und mehr Jahre in der Menopause waren.

1. Abstriche von Frauen, die bei der Behandlung noch regelmäßig menstruierten.

a) In der Abbildung 1 wurden die Werte von 55 Frauen mit carcinoma colli aller Stadien zusammengefaßt, die vor der Behandlung noch regelmäßig menstruierten und bei denen während der Nachuntersuchung klinisch und cytologisch kein Anhalt für das Auftreten eines Recidivs oder von Metastasen gegeben war.
Etwa 9 % der Ausgangsabstriche zeigten Zellen aller Schichten, enthielten aber durchweg entzündlich veränderte Zellkomplexe. In solchen Fällen kann es auch ohne hormonale Störungen zum Auftreten von Zellen aus tieferen Schichten kommen. Dieser Tatsache ist deshalb keine besondere Bedeutung beizumessen. Die Zahl der Pyknosen und oberflächlichen Zellen nahm in allen Abstrichen (1a) im Laufe der ersten 6 Monate rasch ab, (41,5 % im Ausgangsabstrich, 22,5 % nach 3 Monaten, 16,5 % nach 6 Monaten) die Zellen tieferer Schichten dementsprechend zu, um nach 6 Monaten mit geringen Schwankungen bei diesem Wert stehen zu bleiben. Ein geringer An-

stieg der Pyknosen war im 21. (14,8 % auf 17,7 %) und im 33. (10,5 % auf 14,2 %) Monat zu beobachten. Jedoch zeigten 8 % der Fälle bereits nach 12 Monaten zum ersten Male keine Pyknosen mehr, während alle anderen Frauen noch eine unterschiedlich starke oestrogene Stimulation im Vaginalausstrich aufwiesen. Es wurden Werte bis zu 46 % Pyknosen gefunden. Ein reiner "atrophic menopausal" Typ, vorwiegend aus Basal- und Parabasalzellen bestehend, war nie zu finden. Auch fehlte ein "androgener" Ausstrichtyp mit Zellen mittlerer Schichten.

Durchweg enthielten die Ausstriche Zellen aller Schichten, was etwa dem Mischtyp von STOLL (49) entsprechen würde. Die Zahl der Fälle, bei denen keine Oestrogenwirkung, also keine Pyknosen mehr vorhanden waren, nahm nach dem 12.Monat langsam ab, im 18.Monat waren es nur noch etwa 4 % und im 24.Monat fanden sich bei allen Patienten Pyknosen, wenn auch in unterschiedlicher Menge.
Dieser Ausstrichtyp mit Zellen aller Schichten blieb bis zum Ende unserer Beobachtungszeit erhalten. Ein echter "atropic menopausal typ" oder ein "crowded menopausal typ" war auch nach 36 Monaten nicht zu finden.
Daneben wurde zusätzlich noch den Strahlenveränderungen an den Vaginaepithelzellen Beobachtung geschenkt. Die Veränderungen stimmten größtenteils mit den in der Einleitung (Seite 2 GRAHAM R.M. und J.B. Graham 20) erwähnten Veränderungen überein. Auffallend war, daß Pyknosen und Karyorrhexis von Basal- und Parabasalzellen, wie sie nach Radiumtherapie von GHILAIN und BOUWER (17) und nach Radium-Röntgentherapie von NYKLICEK (34) beschrieben wurden, noch nach 2 - 3 Jahren im Ausstrich anzutreffen waren.
Diese Veränderungen gehören nicht zu dem Thema dieser Arbeit, deshalb wurden die Strahlenveränderungen nicht ausgezählt. Die Beobachtungen können somit nicht diskutiert werden.

1b) In Abbildung 2 sind vaginalcytologische Veränderungen nach Radium-Röntgentherapie von 14 Frauen der untersuchten Reihe zusammengefaßt, die an einem Recidiv oder an Metastasen des Kollumcarcinoms erkrankt oder dadurch ad exitum gekommen waren. Die Frauen waren bis zu Beginn der Therapie noch regel-

mäßig menstruiert.
Die Erkrankung war bei den meisten dieser Frauen vor der Therapie bereits fortgeschrittener, als bei den Frauen aus Gruppe 1a. Die höhere Oestrogenwirkung (45,4 % gegenüber 41,5 %) im Ausgangsabstrich könnte die These von WACHTEL (57, 58, 59) bestätigen, nach der im malignen Gewebe oestrogene Substanzen gebildet werden. Bei genauem Vergleich von Oestrogeneffekt und Stadium der primären Erkrankung läßt sich nach unseren Beobachtungen kein Zusammenhang bilden. (2 Frauen mit Ca-colli I wiesen im Ausgangsabstrich durchschnittlich 61 % Pykonsen auf, 4 Frauen mit Ca-colli II 44,8 %, 6 Frauen mit Ca-colli III 39,5 % und 2 Frauen mit Ca-colli IV 28 %).
Es fiel auf, daß die hohe Proliferation des Scheidenepithels etwas rascher abnahm. Bereits nach 3 Monaten waren es etwa 30 % Basal- und Parabasalzellen im Gegensatz zu etwa 24 % bei den Recidiv freien 55 Frauen. Die Anzahl der Pyknosen lag beinahe durchweg unter dem Pyknosewert der gesundeten Frauen. Die Zellen tieferer Schichten waren im ganzen Verlauf etwas zahlreicher vertreten.
Dem Anstieg der Pyknosen im 27.Monat kann keine Bedeutung beigemessen werden, da es sich zu diesem Zeitpunkt nur noch um 2 Frauen handelte. Bei 14 Frauen der Gruppe 1b herrschten im wesentlichen ähnliche Ausstrichbilder vor wie bei den gesundeten Frauen der Gruppe 1a. Es waren fast immer Zellen aller Schichten zu sehen.
Ein deutlicher Anstieg der Pyknosen wurde nur bei einer Frau vor der klinischen Manifestation eines Recidivs beobachtet (Abbildung 3). In einer ähnlichen Häufigkeit wurde aber auch unter den 55 Fällen der Gruppe 1a ein Pyknosenanstieg von 20 % und mehr beobachtet, ohne daß ein Recidiv auftrat (Abbildung 4). Unter den 14 Frauen mit einem Recidiv fanden sich einige Fälle, bei denen die Anzahl der Pyknosen nach der Behandlung kaum geringer wurde (Abbildung 5) neben solchen, bei denen die Pyknosen rasch zurückgingen (Abbildung 6). Ähnliches wurde in etwa derselben Verteilung bei den 55 Frauen ohne Recidiv beobachtet (Abbildung 7).

Fortlaufende Darstellung des durchschnittlichen Differential-Zellbildes von Vaginal-Epithelien (Pat. vor der Therapie noch regelmäßig menstruiert)

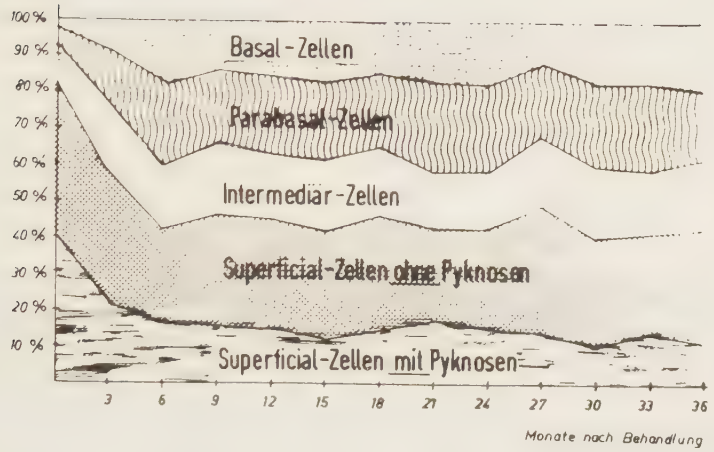


Abb. 1 *55 Pat. ohne Rezidiv*

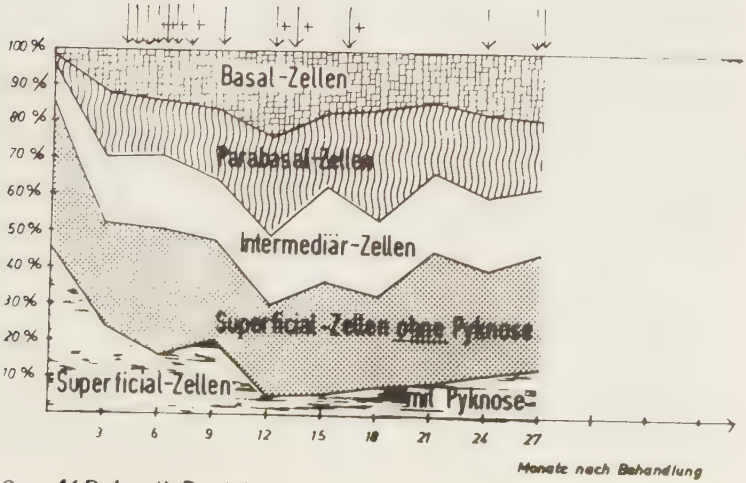


Abb. 2 *14 Pat. mit Rezidiv*

Aus den einzelnen Beispielen läßt sich sicher beweisen, daß sowohl bei Frauen mit einem Recidiv als auch bei Frauen ohne ein Recidiv die Oestrogenwirkung nach der Behandlung hoch bleiben bzw. sich wieder erhöhen kann. Ferner zeigte sich bei Frauen mit einem Recidiv, daß die Oestrogenwirkung trotzdem niedrig sein oder bleiben kann.

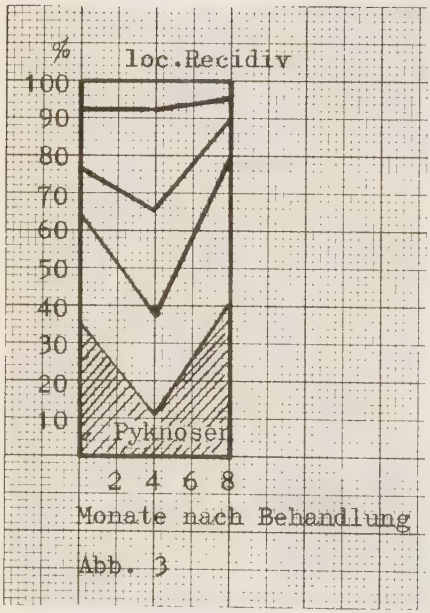


Abb. 3

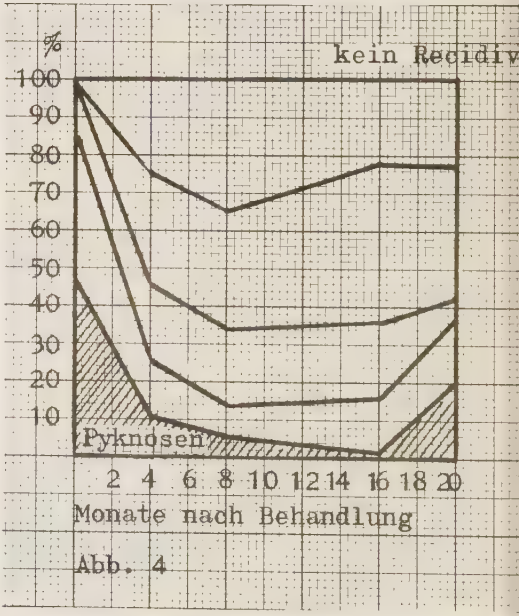


Abb. 4

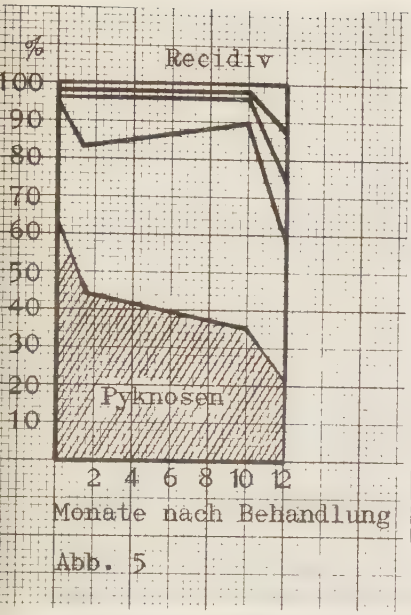


Abb. 5

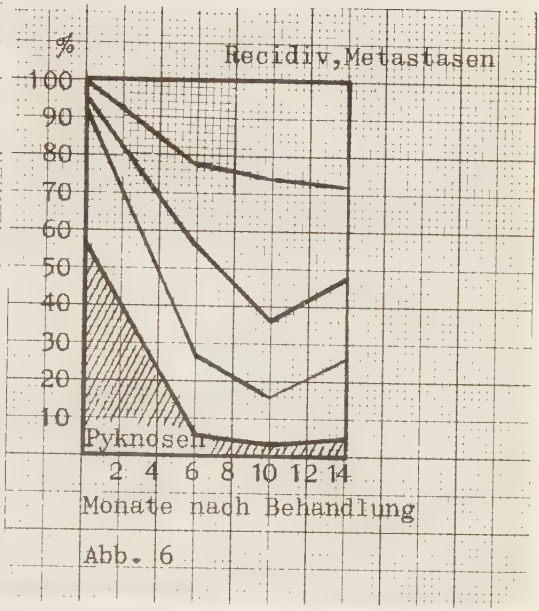


Abb. 6

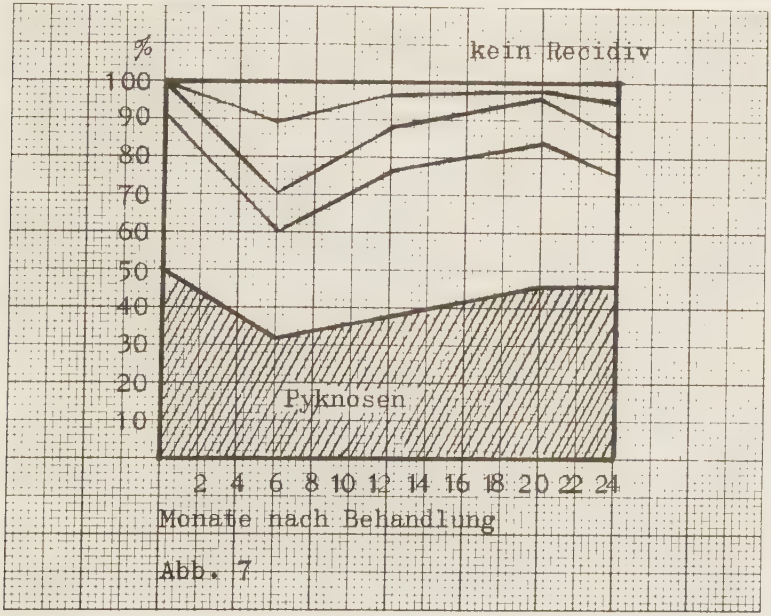


Abb. 7

2. Abstriche von Frauen, bei denen die letzte Blutung zu Beginn der Therapie bis zu 5 Jahre zurücklag.

a. In Abbildung 8 sind die cytologischen Veränderungen nach der Radium-Röntgenbestrahlung von 17 Frauen zusammengefaßt. Während unserer Beobachtungszeit (bis zu 33 Monate) traten keine Recidive oder Metastasen auf.
Da die Ovarien bis zu 5 Jahre ihre physiologische Hormonproduktion eingestellt hatten, betrug die durchschnittliche Zahl der Pyknosen im Ausgangsausstrich nur noch 30,6 %. Die Zellen aus den tieferen Schichten waren zahlreicher vertreten als bei jenen Frauen (Gruppe 1), die noch regelmäßig menstruiert waren.
Die Frauen der Gruppe 2a zeigten aber trotzdem noch eine deutliche Oestrogenwirkung. Das Maximum lag bei 58 % Pyknosen. Ein atrophischer- oder androgener Ausstrichtyp waren nicht zu finden. 5 Frauen wiesen nur bis zu 5 % Basal- und Parabasalzellen oder sogar keine auf. In den anderen Ausstrichen waren Zellen aller Schichten zu finden.

Nach 3 Monaten sanken die Pyknosen bereits auf 16,4 % ab, um bis zum 24. Monat zwischen 15 % und 20 % stehen zu bleiben. Im 27. Monat betrug die Pyknosenzahl nur 11 %, im 33. Monat noch 10,6 %. Bis zum Ende der Beobachtung zeigten alle Ausstriche, mit Ausnahme eines im 27. Monat, noch Pyknosen, d.h. eine oestrogene Stimulation.
Dieses Ausstrichbild ähnelt in etwa jenen der Frauen mit regelmäßiger Menstruation (Gruppe 1), nur trat der über die ganze Beobachtungszeit vorhandene Ausstrichtyp 3 Monate früher auf. Schon im 3. Monat nach der Therapie war dieses Bild deutlich ausgeprägt. Bei den Frauen der Gruppe 1 war es hingegen erst im 6. Monat zu finden.
b. In dieser Gruppe sind 6 Frauen an einem Recidiv oder an Metastasen erkrankt bzw. gestorben. Abb. 9 zeigt die vaginalcytologischen Veränderungen. Der Ausgangswert der Pyknosen lag bei 26,5 %, d.h. er war geringer als bei den geheilten Frauen. Diese Tatsache spricht gegen die Annahme von WACHTEL (57, 58, 59), daß im malignen Gewebe oestrogene

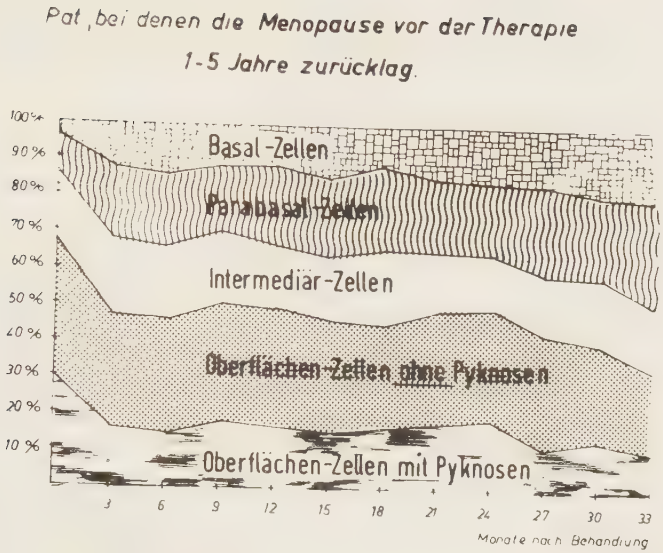


Abb. 8 *17 Pat. ohne Rezidiv*

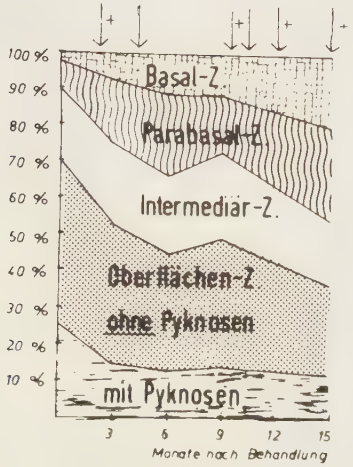


Abb. 9 *6 Pat. mit Rezidiv*

Substanzen gebildet werden. Es hat sich vor der Therapie bereits um Krebse fortgeschrittener Stadien gehandelt, es war also mehr malignes Gewebe zur fraglichen Oestrogenproduktion vorhanden.
Nach 3 Monaten betrug die Anzahl der Pyknosen nur noch 14,3 %. Während der gesamten Beobachtungszeit blieb dieser Wert erhalten und lag ebenfalls unter dem der geheilten Frauen. Ein Anstieg der Pyknosen vor der klinischen Manifestation eines Recidivs wurde nicht beobachtet. Bei recidivfreien Patienten trat allerdings vereinzelt ein spontaner Pyknosenanstieg auf. (Abb. 10) Im 14. Monat nach der Behandlung stiegen die Pyknosen plötzlich auf 36 % an, die Basal- und Parabasalzellen verschwanden beinahe (2 % und 6 %). Bei Recidivfällen wurde lediglich beobachtet, daß die Pyknosenzahl etwas abnahm, (z.B. in Abb. 11 von 22 % - 23 % im 4. Monat - 20 % im 7. Monat - 17 % im 10. Monat).In anderen Fällen zeigte sich, daß trotz des Bestehens eines Recidivs die Pyknosen rasch an Zahl geringer wurden. In Abb. 12 waren bereits nach einem Monat von den ursprünglichen 34 % nur noch 7 % zu sehen.

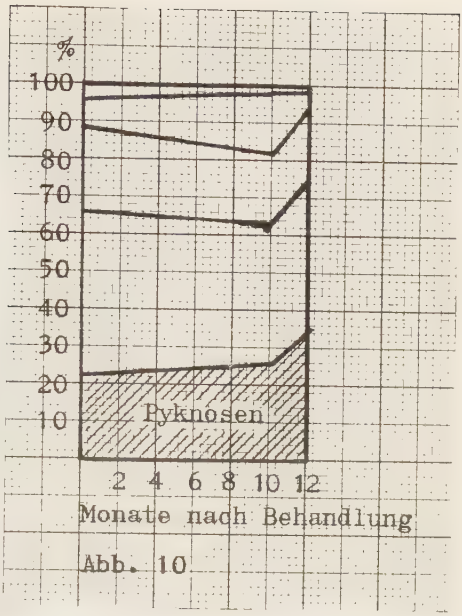


Abb. 10

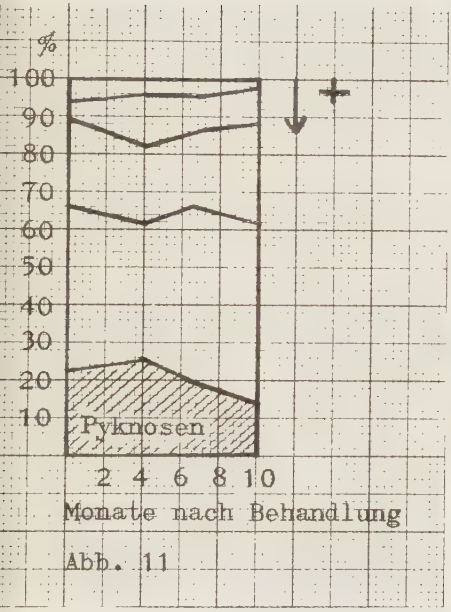


Abb. 11

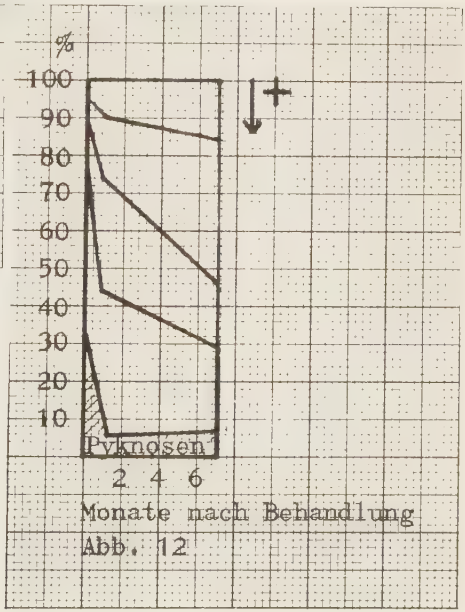


Abb. 12

3. Abstriche von Frauen, die sich bereits 6 - 10 Jahre in der Menopause befanden.

A. In dieser Gruppe befanden sich 18 Frauen, die recidivfrei geblieben waren. (Abb. 13)
Die Häufigkeit der Pyknosen mit 20, 5 % vor der Therapie war nun im Vergleich zu den Gruppen 1 und 2 wesentlich niedriger. Dieses ist durch die bereits längere Zeit bestehende Menopause bedingt. Aber auch hier zeigten noch alle Ausstriche eine deutlich sichtbare Oestrogenwirkung. 4 Patientinnen wiesen weniger als 5 % Basal- und Parabasalzellen auf. Bei den übrigen fanden sich Zellen aller Schichten, mit Vermehrung der tieferen Zellschichten gegenüber der Gruppe 2 (18,5 % gegenüber 14,4 %). Es zeigte sich im Ausgangsausstrich etwa dasselbe Bild wie in der Gruppe 1 (Abb. 1)
3 Monate nach der Therapie.
Die Pyknosen nahmen in den ersten 3 Monaten bis auf 11, 9 % ab; die Zellen aus tieferen Schichten dementsprechend zu. Eine reine Atrophie und ein androgenes Ausstrichbild war auch in dieser Gruppe während der Beobachtungszeit nicht zu finden. Die Pyknosen hielten sich bis zum 24. Monat zwischen 10 % und 15 %, im 12., 15., und 31. Monat war je ein Ausstrich ohne Pyknosen zu sehen. Vom 21. - 24. Monat stieg die Pyknosenzahl plötzlich von 7,6 % auf 31 % an, die tieferen Zellschichten nahmen dementsprechend ab. Bis zum 27. Monat sanken die Pyknosen wieder auf 11,3 %. Eine Erklärung für diesen plötzlichen Pyknosenanstieg mit folgendem Abfall scheint mir in der geringen Anzahl von Abstrichen gegeben zu sein, die zu dieser Zeit noch zur Verfügung stand. Es konnten nur noch 3 Frauen beurteilt werden.

B. In diese Gruppe fällt nur eine Frau, die nicht geheilt wurde und vor der Metastasierung ihres Primärtumors einen geringen Pyknosenanstieg von 7 % auf 15 % zeigte. (Abb. 14) Unter den geheilten Patienten war verschiedentlich sogar noch ein stärkerer Pyknosenanstieg zu beobachten. Dieses wird demonstriert in Abb. 15 (0 % auf 12 % Pyknosen), in Abb. 16 (6 % auf 37 % Pyknosen), in Abb. 17 (6 % auf 50 % Pyknosen).

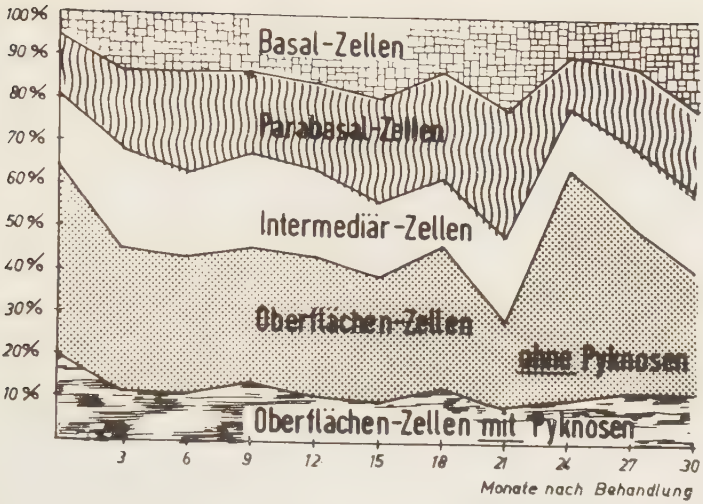


Abb. 13 *18 Pat. ohne Rezidiv*

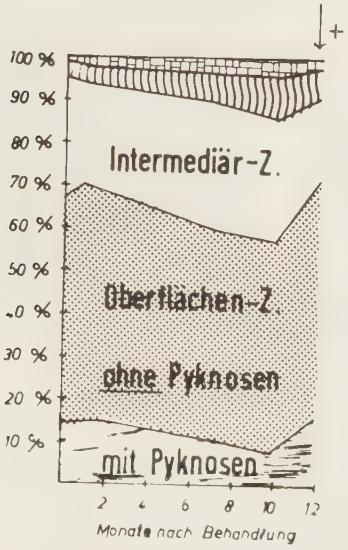


Abb. 14 *1 Pat. mit Rezidiv*

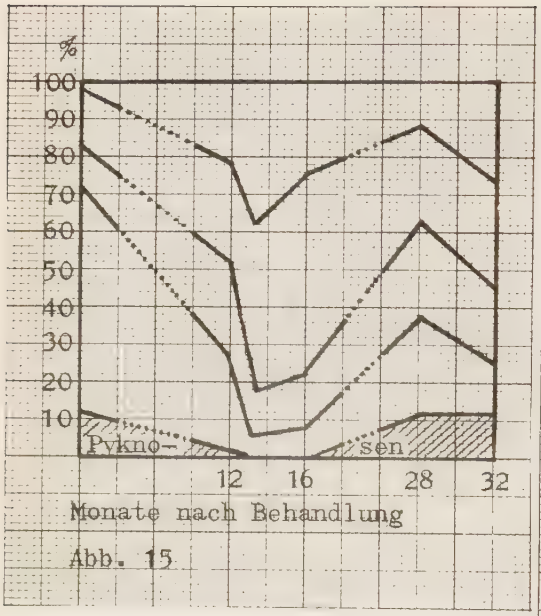


Abb. 15

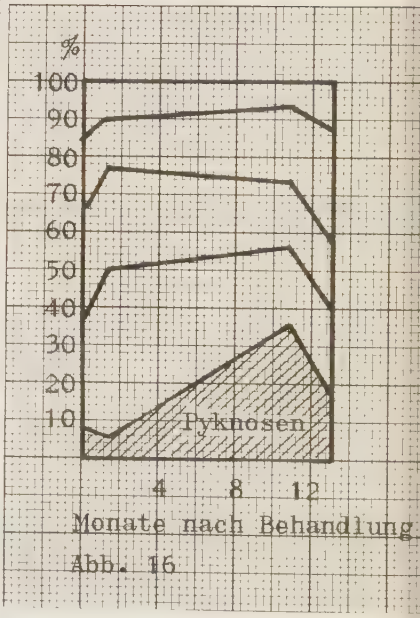


Abb. 16

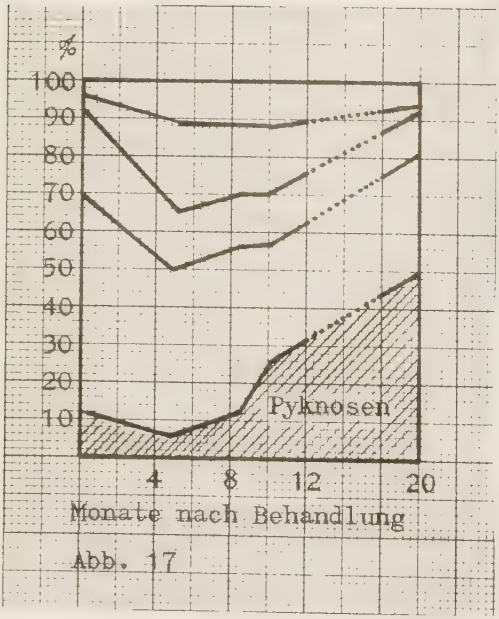


Abb. 17

4. Abstriche von Frauen, die bei Beginn der Behandlung bereits 11 und mehr Jahre in der Menopause waren.

A. Die Zahl der Pyknosen von den 18 Patientinnen dieser Gruppe (Abb. 18) betrug durchschnittlich 23 % und war im Ausgangswert zu jener der Gruppe 3 wieder etwas angestiegen. Alle Abstriche zeigten noch eine deutliche Oestrogenwirkung (bis zu 57 % Maximum bei einer Patientin).
2 Frauen hatten in dieser Gruppe weniger als 5 % Basal- und Parabasalzellen. Die Pyknosen nahmen im 3. Monat auf 15,5 %, im 6. Monat auf 14,3 %, im 9. Monat auf 14 % und im 12. Monat auf 10,2 % ab, um dann im 18. Monat wieder auf 19,3 % anzusteigen und anschließend im 24. Monat wieder auf 11 % zu fallen. Der Anstieg im 33. Monat läßt sich nicht mit Sicherheit verwerten, da zu diesem Zeitpunkt nur noch 3 Fälle zur Verfügung standen.
Vergleicht man im Großen gesehen die Gruppen 1 - 3 mit Gruppe 4, so ähnelt sich die Zellverteilung in ungefähr, wenngleich die Zellen aus tieferen Schichten gegenüber der isolierten Gruppe 3 etwas geringer geworden waren. Alle Ausstriche in dieser Beobachtungsreihe zeigten eine Oestrogenwirkung, d.h. es fehlten auch hier atrophische und androgene Bilder.

B. Die Abb. 19 zeigt die Durchschnittswerte von 5 Frauen, die an einem Recidiv bzw. einer Metastase erkrankt oder verstorben waren.
Die Ausgangsstriche zeigten 21, 7 % Pyknosen, was wiederum unter dem Wert der geheilten Frauen lag. Bis zum 9. Monat war die durchschnittliche Zahl der Pyknosen geringer, als bei den Frauen der Gruppe 4a.
Im 12., 15., 18. und 21. Monat stand jeweils nur ein Abstrich zur Verfügung, deswegen läßt sich der beobachtete Anstieg der Pyknosen nicht verwerten.
Es sollen auch hier wieder Einzelbeispiele gebracht werden. Abb. 20 zeigt einen langsamen Anstieg der Pyknosen von 4 % auf 24 % vor dem Auftreten eines Recidivs, wie dies aber in ähnlicher Form (Abb.21) von 9 % auf sogar 40 % bei einem Fall ohne Recidiv zu beobachten war.
Die Abb. 22 soll die starken Schwankungen in der Pyknosen-

zahl bei einer geheilten Patientin zeigen, die sich zu Beginn der Therapie bereits 35 Jahre in der physiologischen Menopause befand.

Pat bei denen die Menopause vor der Therapie

11-35 Jahre zurücklag.

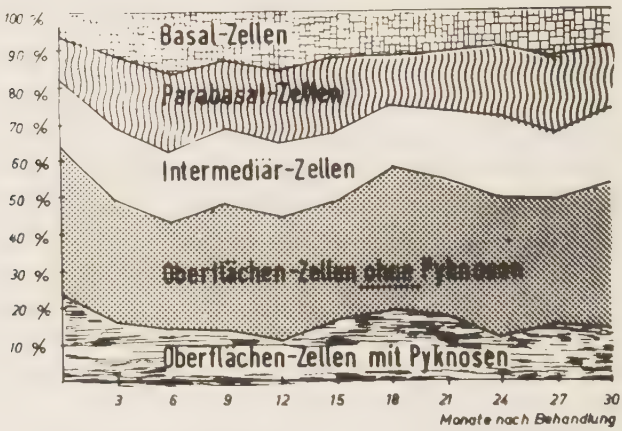


Abb. 18 *18 Pat. ohne Rezidiv*

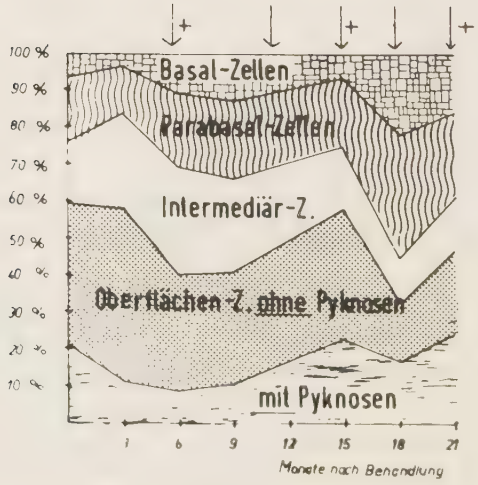


Abb. 19 *5 Pat. mit Rezidiv*

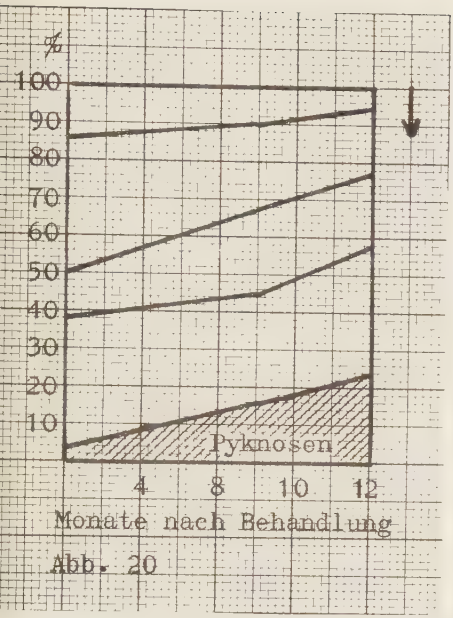


Abb. 20

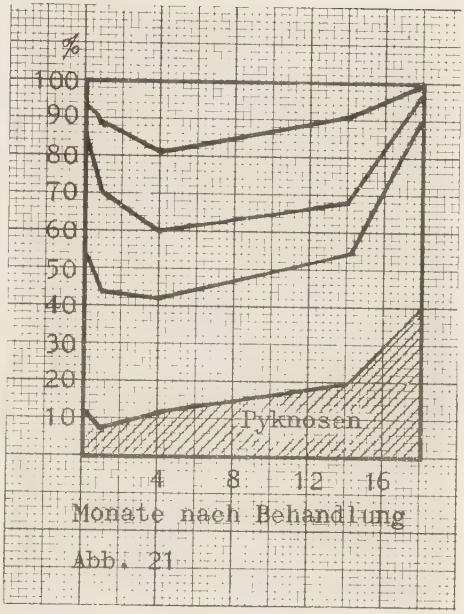


Abb. 21

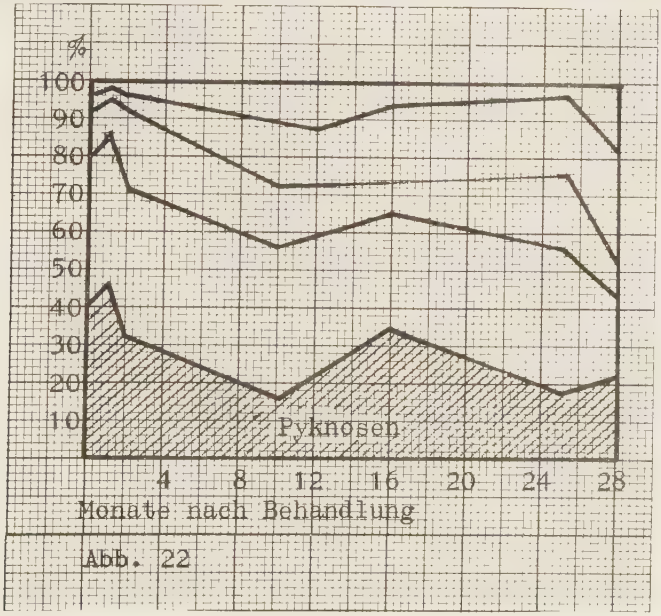


Abb. 22

In Tabelle 1 sind die Veränderungen des Oestrogeneffekts im Vaginalausstrich nach der Radium-Röntgentherapie zusammengefaßt. Es wurde die Unterteilung in die bereits geschilderten Gruppen beibehalten.
Es kommt auch in dieser Zusammenstellung deutlich zum Ausdruck, daß bei den gesundeten Frauen die Anzahl der Pyknosen im Smear nicht stärker abnahm. Zufälligerweise war sogar bei den nicht geheilten Frauen ein größerer Prozentsatz zu beobachten, bei denen die oestrogene Stimulation der Vaginalepithelien deutlicher nachlies, als bei den geheilten Frauen.
Da in der Gruppe 3b nur eine Frau zur Beobachtung zur Verfügung gestanden hat, ist den dort angegebenen 100 % keine Bedeutung beizumessen.

	Gruppen							
Pyknosenzahl	1a	1b	2a	2b	3a	3b	4a	4b
1.Abfall	47%	62 %	35%	83%	33%	X	22%	40%
2.Gleichbleibend	27%	14,5%	18%	17%	6%	X	39%	40%
3.Abfall-Anstieg	23%	21,5%	29%	X	39%	100%	17%	X
4.Anstieg	3%	X	18%	X	22%	X	22%	20%

Tabelle 1

ad 1: mindestens 10 % Abfall innerhalb von 3 - 12 Monaten
ad 2: Die Schwankungen, bezogen auf den Ausgangswert liegen unter $\pm$ 10 %
ad 3: Abfall wie bei 1, jedoch später Anstieg um mindestens 10 %
ad 4: Sofort Anstieg um mindestens 10 %

5. Oestrogenbildung im malignen Gewebe.

Zur genauen Prüfung der "Oestrogenentstehung" im malignen Gewebe haben wir die uns zur Verfügung stehenden Ausgangsabstriche nach den Carcinomstadien getrennt zusammengestellt. Wenn im malignen Gewebe tatsächlich oestrogene Substanzen gebildet werden, dann müßte ein Ca-colli III eine höhere Oestrogenproduktion hervorrufen, als z.B. ein Ca-colli I.
Wir haben die uns zur Verfügung stehenden Ausgangsabstriche in 2 Gruppen unterteilt.

1. 69 Ausgangsabstriche von Frauen, die zu Beginn der Therapie noch regelmäßig menstruiert waren.
2. 46 Ausgangsabstriche von Patienten, die zu Beginn der Behandlung bereits länger als 5 Jahre in der Menopause waren.

   Es wurden in dieser Gruppe auch Abstriche herangezogen, die zur Beurteilung der Pyknosenzahl nach der Therapie nicht verwertet werden konnten.

1. Aus Abbildung 23 geht deutlich hervor, daß kein Zusammenhang zwischen Pyknosenzahl im Ausgangsausstrich und Carcinomstadium besteht.

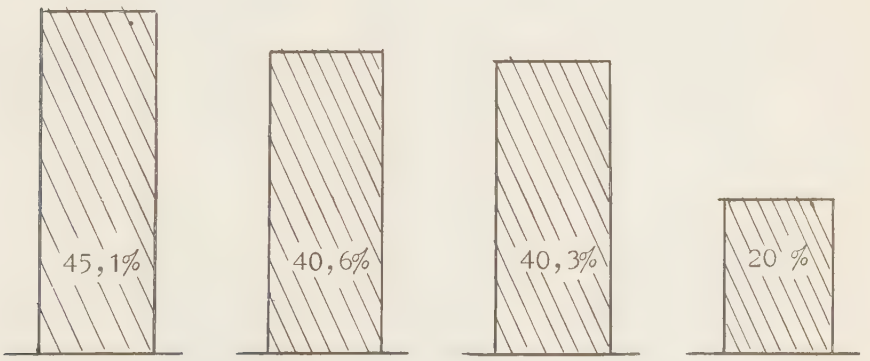
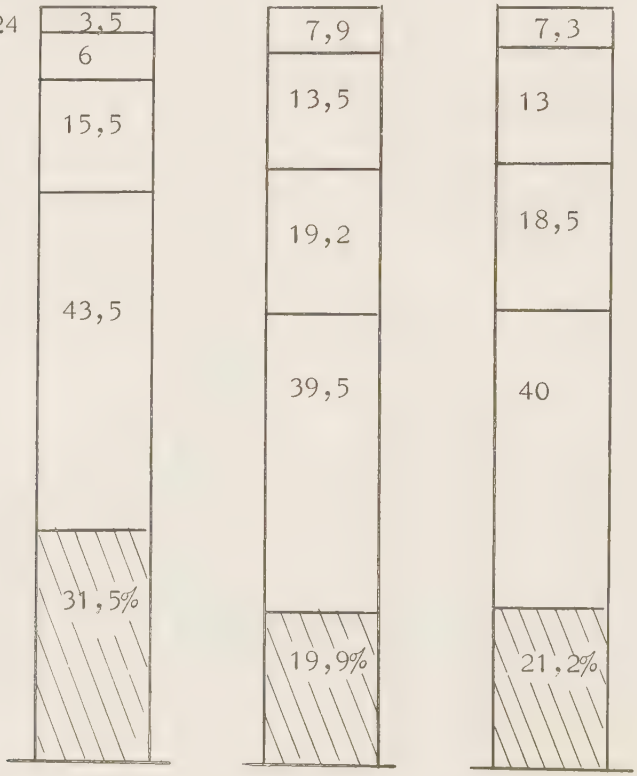


Abb. 23

Der höchste Wert der Pyknosen in den Ausgangsabstrichen war bei den Frauen mit einem Ca-colli I zu beobachten. Diese Beobachtung ist nicht mit der Behauptung in Einklang zu bringen, daß im malignen Gewebe Oestrogen gebildet wird.

2. Da die Restfunktion der Ovarien bis weit ins Klimakterium hineinrecht, müssen Frauen, die sich bereits über 5 Jahre in der Menopause befinden, noch deutlicher zeigen, ob im malignen Gewebe oestrogene Substanzen gebildet werden.
Es zeigte sich, daß auch hier keine Erhöhung der Pyknosen proportional zur Ausdehnung des ursprünglichen Krebsleidens zu beobachten war. (Abbildung 24)

Abb. 24



Der relativ hohe Wert von 31,5 % Pyknosen bei Frauen mit Ca-colli I kann nicht mit Sicherheit verwertet werden, da nur 5 Ausstriche zur Beurteilung zur Verfügung standen. Die Pyknosenwerte der Frauen mit Ca-colli II und III waren etwa gleich groß. Es war also kein wesentlicher Zuwachs der Pyknosen im Smear bei einem Ca-colli III zu beobachten. Dies spricht gegen die Oestrogenproduktion im malignen Gewebe.

V. Diskussion

Es ist auffallend, daß sowohl bei den Frauen, die bei Beginn der Radium-Röntgen-Therapie noch menstruiert waren, als auch bei solchen, die sich bereits in der Menopause befanden, noch ein deutlich sichtbarer Oestrogeneffekt an Vaginalepithelien zu beobachten war.
Husslein (23) gibt als Ursache für eine Follikelhormonproduktion im Senium folgendes an:

1. Das Ovar mit seiner Restfunktion
2. Hormonal tätige Ovarialtumoren
3. Eigenartige Zellvorkommen im senil atrophischen Ovar.
4. Oestrogenbildung in der NNR

Nach WACHTEL (57, 58, 59) besteht noch eine weitere Möglichkeit:

5. Im malignen Gewebe.

Die bei unseren Patienten gegebene Strahlendosis lag weit über der Kastrationsdosis. Das Weiterbestehen von Follikeln an der Rückseite der Ovarien kann ausgeschlossen werden. Auf Grund unserer Beobachtungen kommt eine Oestrogenproduktion im malignen Gewebe nicht in Frage. Wir fanden keinen Zusammenhang zwischen dem Stadium des Krebsleidens vor der Behandlung und dem Oestrogeneffekt im Vaginalausstrich. Desgleichen fanden wir keinen erhöhten Oestrogeneffekt an den Vaginalepithelien, wenn durch die Therapie nicht alles maligne Gewebe zerstört worden war.
Weiterhin konnten Ovarialtumore klinisch ausgeschlossen werden. so daß die Bildung der ausgereiften Zellepithelien in Richtung auf die Pyknosen nur von der NNR ausgehen kann. BOTELLA LLUSIA (9, 10) bezeichnete die zona reticularis der NNR als " 3. Gonade". Sie hat ihre stärkste Ausbildung im 3. und 7. Fetalmonat, wird bis zur Geburt atrophisch und verschwindet im Verlauf der ersten Lebenstage. Mit dem Sistieren der regelmäßigen Blutungen wird weniger Oestrogen gebildet, dies führt zu einer stärkeren Produktion von Gonadotropinen im HVL. Die Ovarien können auf diesen Reiz

nicht mehr reagieren. Die Gonadotropine stimulieren deshalb die NNR. Diese wird größer, und es bildet sich wieder die bereits beschriebene fetale Zone zur "3. Gonade" aus. In dieser werden dann neben oestrogenen und progesteronen auch stark androgene Substanzen gebildet. Die "3. Gonade" läßt sich nicht durch das ACTH des HVL stimulieren.
Husslein (23) beschrieb ähnliches über die physiologische Menopause, betonte aber ausdrücklich, daß die vegetative Leistung der Ovarien bis weit ins Klimakterium hineinreicht. Als Maximum gab er etwa 10 Jahre an.
STOLL und JAEGER (50) erwähnten die Bildung androgener Substanzen in der NNR, desgleichen WIED (53) und GOMPEL (18). Letzterer beobachtete selbst nach Entfernung von Ovarien und Nebenniere noch Sexualhormonwirkung; er führte dies auf akzessorisches Nebennierengewebe zurück.
BOTELLA LLUSIA (9, 10) sprach von einer gonadotropinen Stimulierung der NNR. CARENZA und FUMO (11) dagegen berichteten über 50 Frauen, bei denen 2 - 5 Jahre nach der letzten Periode Gaben von 50 000 IE Choriongonadotropin im Scheidenausstrich keine Veränderung im Sinne einer Oestrogenwirkung auslösten. Die Autoren lehnten deshalb die Stimulierung der Oestrogenproduktion in der NNR durch Gonadotropin ab. BARTH, GSELL und WATTEVILLE (6) fanden ebenfalls bei kastrierten Frauen nach Gaben von Choriongonadotropin weder eine Oestrogen-, noch eine Anrogenwirkung im Vaginalausstrichbild.

Die Mehrzahl der Untersucher, die sich mit diesem Problem befaßt haben, nahmen eine Sexualhormonproduktion in der NNR an, fanden aber meist androgene Ausstrichtypen.
SORA (47) berichtete von fast normalen Ausstrichen in der Menopause, er führte sie auf gesteigerte Tätigkeit der NNR zurück. Auch MONTALVO (31) schrieb die Oestrogenwirkung in der Menopause der NNR zu.
Auf Grund unserer Beobachtungen möchten wir gleichfalls sagen, daß die NNR die Fähigkeit besitzt alle Sexualhormone zu bilden, oder aus Vorstufen aufzubauen. Alle anderen Möglichkeiten zur Hormonbildung konnten wir bei den von uns untersuchten Frauen ausschliesen. Das Verhältnis der Hormone

zueinander ist nach unserer Meinung nicht mehr physiologisch, so daß das Zusammenwirken der verschiedenen Sexualhormone das bei uns beobachtete Mischbild entstehen läßt.
PUNDEL (38) nahm sogar eine Bildung von androgenen Substanzen im bestrahlten Knochen an.
Es ist außerdem beschrieben worden, daß Androgene z.B. im Ovar oder in der Plazenta bzw. NNR in Oestrogene überführt werden können (STEINACH und KUHN 48).
Wenn man sich vorstellt, daß in der NNR Androgen in Oestrogen umgewandelt werden kann, so wäre die manchmal recht starke Oestrogenwirkung zu erklären.
Da sich die Methode nach WACHTEL (57,58,59) auf die Änderungen in der Pyknosenzahl als Kriterium einer Prognose des behandelten Krebsleidens heranzuziehen, auf die These stützt, daß im malignen Gewebe oestrogene Substanzen gebildet werden sollen, dies von uns aber nicht bestätigt werden konnte, läßt sich diese Methode nicht verwenden. Wir fanden lange nach der Therapie eines Collum-Carcinoms noch hohe Pyknosenwerte im Vaginalausstrichbild, ohne daß ein Recidiv in Erscheinung trat. Daneben waren Patientinnen zu beobachten, bei denen Pyknosen der Vaginalepithelien nach der Behandlung sofort abnahmen, trotzdem erkrankten die Frauen im weiteren Verlauf der Beobachtungen an einem Recidiv oder an Metastasen. Ein Zusammenhang zwischen Pyknosen der Vaginalepithelien nach der Therapie und einer guten bzw. schlechten Prognose war nicht zu finden.

VI. Zusammenfassung

Da in einer früheren Arbeit an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen festgestellt werden konnte, daß noch viele Jahre nach der intensiven Radium-Röntgen-Therapie eines Collum Carcinoms im Vaginalepithel der behandelten Frauen deutliche Oestrogeneinwirkung abzulesen war, galt es in fortlaufenden cytologischen Untersuchungen einmal die möglichen Schwankungen der Oestrogenwirkung festzustellen, zum anderen darzulegen, ob die an den Vaginalepothelien beobachtete Wirkung der Oestrogene ein Kriterium für den Erfolg der Strahlenbehandlung und somit ein Hinweis auf die Prognose des Krankheitsverlaufs darstellt.

Bei den in Abständen von 3 Monaten angefertigten Smears waren bis zu 3 Jahren nach der Therapie, auch wenn sich die Kranken bereits viele Jahre in der Menopause befanden, noch in einem hohen Prozentsatz der Zellen Pyknosen zu beobachten. Ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Pyknosen und einer guten bzw. schlechten Prognose konnte nicht gefunden werden. Es waren noch Jahre nach der Therapie hohe Pyknosenzahlen zu finden, ohne daß ein Recidiv bestand, daneben zeigten sich niedere Pyknosenzahlen bei Patienten, die an einem Recidiv erkrankt waren.

Weil ein Nachweis der Bildung von oestrogenen Substanzen im malignen Gewebe nicht erbracht werden konnte, läßt sich die Beurteilung der Oestrogenwirkung an den Vaginalepithelien nach der Behandlung nicht als Kriterium einer Prognosestellung verwerten.

Die Ausstriche wiesen durchweg Zellen aller Schichten auf, ein "atrophic" oder "androgener" Ausstrichtyp war nicht zu beobachten.

Als Bildungsstätte für diese Sexualhormone muß die NNR angenommen werden, da die Ovarien bei unserer Behandlungsweise sicherlich nicht mehr die Fähigkeit hatten Oestrogen oder andere Hormone zu bilden.

VII. Literaturverzeichnis

1. Albroux-Fernet, M., M.Mazabrant und Robert zit. bei Ruff und Spechter
2. Angel,H.W. und H.Wittig: Zbl.Gynäk. 75 (1953) 2000-2004
3. Berger,J.: Onocologia (Basel) 7, 127-130 (1954)
4. Berger,J. und J.Breitner: Gynaecologia (Basel) 140 (1955) 258-262
5. Besserer,G. und H.Smolka: Strahlentherapie 89 (1952) 442-455
6. Borth,R., M.Gsell, H.de Watteville:Acta endocrinol. (Copenh.) 14 (1953) 316-324
7. Boschmann,H.W.: Arch.Gynäk. 187 (1955) 39-64
8. Bourg,R.: Gynéc.prat. 3 (1952) 7-13
9. Botella-Llusia,J.: Arch.Gynäk. 183 (1953) 73-130
10. Botella-Llusia,J.: Acta Cytologia 1 (1957) 70
11. Carenza,C. et G.Fumo: Clin.ostetr. et ginecol 57 (1955) 74-84
12. Cohn,G.: Acta obstetr.scand. (Stockh.) 33 (1954) 264-282
13. Cohn,G.: Acta radiol. (Stockh.) 41 (1954) 446-452
14. Cusmano zit. bei Besserer,G. und H.Smolka
15. Elsner,P. und H.Tischer: Gynaecologia 136 (1953) 208
16. Frank,R.T., M.A.Goldberger und U.J.Salmon: Proc.Soc. exper.Biol.a Med. 33 (1936) 615-616
17. Ghilain,A. et W.F.Bouwer: Gynéc. et Obstétr. 51 (1952) 309-323

18. Gompel,C.: Presse méd (1957) 538-540

19. Graham,R.M. and K.R.Goldie: Cancer (Philadelphia) 8 (1955) 71-77

20. Graham,R.M. and Graham,J.B.: Cancer (Philadelphia) 8 (1955) 59-70

21. Grünberger,V.: Arch.Gynäk. 181 (1952) 190

22. Huber,H. und G.Besserer: Geburtsh.und Frauenhk. 12 (1952) 708-723

23. Husslein,H.: Wi.kli.Wsch. 60 (1948) 63-67

24. Jukos,D.: Magy.Nöorvosok Lapja 17 (1954) 21

25. Kjellgren,O.: Acta radiol. (Stockh.) Suppl. 168 (1958) 5-170

26. Langreder,W. und G.Zimmerer: Arch.Gynäk. 184 (1953) 1

27. Limburg,H.: Arch.Gynäk. 180 (1951) 260

28. Lui,W.: Amer.J.Obstetr. 69 (1955) 299-311

29. Marcel Goudefoy, W.Korte und P.Pundel: Acta cytol (Chicago) 3 (1958) 347-356

30. Mohr,H.J. zit. bei H.Runge

31. Montalvo,R.L.: Acta ginecol. (Madrid) 8 (1957) 439-440

32. Mutti,P.: Arch. Obstetr. 59 (1954) 277-289

33. Nielsen,A.M.: Acta radiol. (Skand.) 37 (1952) 479-486

34. Nyklicek,O.: Ceskoslov.gynaekol. 21/35 (1956) 266-267

35. Nyklicek,O.: Ceskoslov.Gynaekol. 22/36 (1957) 201-206

36. Perego,A.: Riv.Obstet.Gynec.Prat. 40 (1958) 1007-1016

37. Picka,E.: Krebsarzt (Wien) 11 (1956) 22-28

38. Pundel,J.P. zit.bei Besserer,G. und H.Smolka Strahlentherapie 89 (1952) 4

39. Pundel,J.P.: Bull.Soc.roy.Belge Gynéc et obstétr. NS, 25 (1955) 34-53

40. Pundel,J.P. und C.Lichtfus: Bull.Soc.roy.Belge Gynéc et Obstétr, N.S. 26 (1956) 630-637

41. Pundel,J.P.: Arch.Gynäk. 188 (1957) 577

42. Pundel,J.P.: Rev.franc.Gynéc. 53 (1958) 667-676

43. Runge,H.: Gynäk.Zytologie Theodor Steinkopf (1954)

44. Ruff,O. und H.J.Spechter: Geburtsh. und Frauenhk. 20 (1960) 264-271

45. Shier,B.C.: Amer.J.Obstetr. 67 (1954) 286-292

46. Smolka,H. und H.J.Soost: Grundriss und Atlas der gynäkologischen Cytodiagnostik Georg Thieme Verlag Stuttgart 1956

47. Sora,P.: Minerva ginecol. (Torino) 4 (1954) 20-24

48. Steinach,E. and H.Kun: Lancet (1937) II, 845

49. Stoll,P.: Geburtsh. und Gynäk. 141 (1954) 158-161

50. Stoll,P. und J.Jaeger: Geburtsh. und Frauenhk. 14 (1954) 322-327

51. Stoll,P. und O.Ledermair: Gynaecologia 145 (1958) 276

52. Stüper L.P.: Arch.für Gynäk. 184 (1954) 643-653

53. Wied,G.L.: Aerztl.Wschr. 1952, 844-849

54. Wied,G.L.: Geburtsh. und Frauenhk. 13 (1953) 492

55. Wied,G.L.: Zbl.Gynäk. 75/2 (1953) 1578-1585

56. Winter,G.F. und P.Pots: Arch.Gynäk. 187 (1955) 282-304

57. Wachtel,E.: Brit.Med.J.Nr. 5061 (1958) 20-22

58. Wachtel,E.: Rev.franc.Gynéc. 53 (1958) 653-666

59. Wachtel,E.: Triangel (1959) 281

60. Walz,W.: Zbl. Gynäk. 74 (1952) 1256

61. Waschke,G.: Zbl. Gynäk. 79 (1957) 909-915

62. Zinser,H.K.: Die Zytodiagnostik in der Gynäkologie.
VEB Gustav Fischer Verlag Jena 1957

Zum Schluß der Arbeit erlaube ich mir Herrn Professor Dr. H.-J. Spechter für die Überlassung des interessanten Themas und für seine Anleitung zu dieser Arbeit zu danken.

LEBENSLAUF

Am 27.August 1937 wurde ich, Hans-Hermann Geywitz, als Sohn des Kriminalrats Hermann Geywitz und dessen Ehefrau Eugenie, geborene Härer, in Stuttgart geboren.

Von 1943 bis 1947 besuchte ich die Grundschule in Plüderhausen/Remstal und in Stuttgart. Im Herbst 1947 trat ich in das Dillmann-Realgymnasium in Stuttgart ein. Ab Frühjahr 1955 besuchte ich das Friedrich-Eugens-Gymnasium in Stuttgart und legte dort 1957 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1957 wurde ich zum Studium der Medizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen immatrikuliert. Am 27.Oktober 1959 bestand ich die ärztliche Vorprüfung. Das 2.klinische Semester studierte ich an der Christian-Albrechts-Universität Kiel.

Am 3.September 1962 habe ich in Tübingen mit dem ärztlichen Staatsexamen begonnen und werde es voraussichtlich am 15.Dezember 1962 beendet haben.